

1/67/7

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004303564

WPI ACC NO: 1988-031423/

Minocycline compsn for mucous membrane diseases of dental plate - in form of film or sheet also contg. water-soluble high polymer minocycline and magnesium cpds.

Patent Assignee: LEDERLE JAPAN LTD (LEDE-N); SUNSTAR KK (SUNZ)

Inventor: ASAI N; HASEGAWA K; IIDA S; KITA K

Patent Family (2 patents, 1 countries)

Patent

Application

Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
JP 62289518	A	19871216	JP 1986122488	A	19860527	198805 B
JP 1995029930	B2	19950405	JP 1986122488	A	19860527	199518 E

Priority Applications (no., kind, date): JP 1986122488 A 19860527

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing	Notes
--------	------	-----	----	-----	--------	-------

JP 62289518	A	JA	5	0		
-------------	---	----	---	---	--	--

JP 1995029930	B2	JA	4		Based on OPI patent	JP 62289518
---------------	----	----	---	--	---------------------	-------------

Alerting Abstract JP A

Compsn. is in form of film or sheet and contains water-soluble high polymers, monocycline or its salts and Mg cpds.

Specifically, the salt is hydrochloric acid salt, sulphuric acid salt, trichloroacetic acid salt, etc. and additive amt. of monocycline is 0.1-10.0 wt.% of total compsn. Mg cpd. is e.g. MgCl₂, Mg acetate, MgSO₄, MgCO₃, etc. and additive amt. of the cpd. is 20 wt.% or less of total compsn. The water-soluble high polymer is methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, CMC, carrageena, xanthane gum, dextrin, pulullan, methacrylic acid deriv. copolymer, PVA, PVP, etc. and additive amt. is 70.0-99.5 wt.% of the total compsn. The film or sheet has length of 5-7 mm, width of 0.5-70 mm and thickness of 0.01-0.5 mm.

ny 7

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-289518

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)12月16日

A 61 K 31/65
9/70

7252-4C
V-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④ 発明の名称 ミノサイクリンを安定に配合した組成物

② 特 願 昭61-122488

③ 出 願 昭61(1986)5月27日

⑦ 発 明 者	浅 井 敬 之	高槻市朝日町3番1号	サンスター株式会社内
⑦ 発 明 者	長 谷 川 健 二	高槻市朝日町3番1号	サンスター株式会社内
⑦ 発 明 者	喜 多 一 吉	高槻市朝日町3番1号	サンスター株式会社内
⑦ 発 明 者	飯 田 誠 一	高槻市朝日町3番1号	サンスター株式会社内
⑧ 出 願 人	サンスター株式会社	高槻市朝日町3番1号	
⑧ 出 願 人	日本レダリー株式会社	東京都中央区京橋1丁目10番3号	
⑨ 代 理 人	弁理士 青 山 葆	外2名	

明 細 書

1. 発明の名称

ミノサイクリンを安定に配合した組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 水溶性高分子物質と、ミノサイクリンまたはその医薬上許容される塩およびマグネシウム化合物を配合したフィルム状またはシート状の製剤形を有することを特徴とするミノサイクリンを安定に配合した組成物。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明はテトラサイクリン系抗生物質の一種であるミノサイクリンを安定に配合したフィルム状またはシート状の、特に歯周疾患および粘膜疾患に有用な組成物に関する。

発明の背景

テトラサイクリン系抗生物質にはテトラサイクリンをはじめ、ミノサイクリンなど数種の類縁化合物が包含されるが、これらはいずれも非常に不安定な物質であり、従来からテトラサイクリン系

抗生物質を医薬組成物へ安定に配合するための検討が種々なされている。

例えば、特開昭52-90616号は2-ピロリドン水溶液中でマグネシウム化合物のようなアルカリ土類金属化合物を用いてオキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリンまたはそれらの塩をキレート化することにより、これらのテトラサイクリン系抗生物質の安定化を図った注射用の水溶液を開示している。また、特開昭53-94028号はアルカリ土類金属イオン、ポリビニルピロリドンおよび脂肪族アミドを配合し、pH5.0~7.5にすることにより、オキシテトラサイクリンの安定化を図った医薬組成物を開示している。さらに、米国特許第3335055号はテトラサイクリンをマグネシウムイオンおよびイソニコチン酸アミドなどのビリジン誘導体で安定化する方法を開示している。

しかしながら、テトラサイクリン系抗生物質の1種であるミノサイクリンについては、従来その

安定化を検討した例は見当らない。

また、最近にいたり、テトラサイクリンを含む歯周疾患治療用薬物と水溶性高分子物質とからなるフィルム状もしくはシート状の歯周疾患治療用製剤が患部に直接投与でき、その効果も長期間にわたり発揮し得るものであることが報告されている(特開昭59-222406号)。しかし、ミノサイクリンは、その安定化が困難なことから、そのような製剤とすることが困難であった。

フィルム状またはシート状製剤は、患部へ直接適用でき、持続的効果を発揮するなど種々の利点を有するものであり、ミノサイクリンについても、フィルム状またはシート状に製剤化することが要望されている。

本発明者らは先に、マグネシウム化合物を含有する多価アルコールを基剤とすることにより、ミノサイクリンが安定化されることを見出し、また、前記組成物に加え、水溶性高分子物質、ある種のメタアクリル酸系コポリマーおよびその可溶化剤を適宜組み合わせ配合した組成物が、ミノサイク

本発明のフィルム状またはシート状に調製されたミノサイクリンを安定に配合した組成物は、粘膜疾患部位または歯周疾患部位に直接適用することもでき、その効果も長期間にわたり発揮し得るものである。

特に、本発明の組成物を疾患部位に直接適用した場合、これまで経口的にミノサイクリンを投与した時に見られた全身的な副作用、例えば、消化器系副作用である食欲不振、悪心、下痢等の症状の発現、血小板減少、好酸球増多等の生化学的副作用あるいは菌交代症等の発現が極力防止されたものとなる。

本発明の組成物中に配合するミノサイクリンは遊離のものでも、たとえば、塩酸塩、硫酸塩、トリクロル酢酸塩などの医薬上許容される酸付加塩いずれでもよく、組成物全体に対して0.1～10.0重量%の範囲で配合することができる。

本発明の組成物において用いるマグネシウム化合物としては、医薬上許容されるものであればいずれでもよく、例えば、塩化マグネシウム、酢酸

リンの安定性を損なうことなく、長時間投与部位に滞留し、効果が持続的なものであることを見出し、これらの点についてはすでに特許出願をした(特願昭59-253788号および特願昭60-263318号)。その後、さらにミノサイクリンを安定に配合したフィルム状またはシート状組成物を得るべく鋭意研究を重ねた。その結果、マグネシウム化合物を含有する水溶性高分子物質を基剤とすることにより、ミノサイクリンが特異的に安定化され、かつ、フィルム状またはシート状の組成物が得られ、なおかつ歯周疾患および粘膜疾患の治療に有効であることを見出し、本発明を完成するにいたった。

発明の開示

本発明は、水溶性高分子物質と、ミノサイクリンまたはその医薬上許容される塩およびマグネシウム化合物を配合したフィルム状またはシート状の製剤形を有することを特徴とするミノサイクリンを安定に配合した組成物、ことに、歯周疾患および粘膜疾患治療用組成物を提供するものである。

マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウムおよびこれらの水和物などが挙げられるが、特に塩化マグネシウムが好ましい。一般に、マグネシウム化合物は組成物全量に対して20重量%までの範囲で配合するミノサイクリンの0.1～10重量倍を用いることにより、ミノサイクリンの良好な安定化が図れる。

用いる水溶性高分子物質としては、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース塩、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・サクシネートなどの水溶性セルロース誘導体;カラギーナン、キサンタンガム、デキストリン、プルラン、キチン、キトサンなどの天然高分子化合物;メタアクリル酸誘導体コポリマー、ポリアクリル酸およびその塩、ポリビニルアルコール、ポリビ

ニルピロリドンなどの水溶性ビニル重合体などが挙げられ、これらは単独もしくは2種以上組み合わせで配合することができる。とりわけ、ミノサイクリンの安定化ならびに徐放効果のためにはヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

この水溶性高分子物質は、ミノサイクリンおよびマグネシウム化合物から規定される組成物全量に対して70.0～99.5重量%の範囲で配合する。

本発明の組成物は、フィルム状またはシート状に調製して投与される。フィルムまたはシートの形状は、その大きさならびに厚さにおいてミノサイクリンの用量、投与される部位および病態等により変化し、特に限定されるものではなく、適宜の形状にすることができる。

しかしながら、一般的には本発明の組成物は歯周疾患あるいは粘膜疾患の治療を目的とするものであるため、長さ5～7mm、巾0.5～7.0mm、厚さ0.01～0.5mm程度にするのが望ましい。

本発明の組成物には、さらに必要に応じて可塑剤もよい。

本発明の組成物は、通常の製剤化技術に従って調製することができる。

例えば、マグネシウム化合物および水溶性高分子物質を有機溶媒に分散、溶解し、これにミノサイクリンまたはその医薬上許容される塩を加え、均一に混合した後、常法により、フィルム製造装置を用いるか、またはガラス板、テフロンシート上等に流延し、風乾し、成形するような湿潤法により所望の形状および厚さを有するフィルム状またはシート状の組成物を得ることができる。

用いられる溶媒としては、組成物の各成分に対し不活性なものであるならばいずれでもよく、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒；塩化メチレン、ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタンなどの塩素化炭化水素系溶媒などが挙げられ、単独でも、2種以上併用して用いてもよい。

さらに、無溶媒下で各成分を粉体混合した後、

剤が配合される。可塑剤としては、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ヘキシレングリコール、1,5-ペンタンジオール、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコールおよびこれらの2種以上の混合物；トリアセチン、トリブチリン、ジアセチルエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、コハク酸ジブチルなどの低級多価アルコールと低級脂肪酸のエステルおよび低級アルコールとジカルボン酸のエステルおよびこれらの2種以上の混合物；および油脂等が挙げられる。これらの配合量は、用いる水溶性高分子物質の種類によって異なるが、通常、組成物全量に対して20重量%までにするのが好ましい。可塑剤の添加により、本発明の組成物は柔軟なものとなり、投与もより容易になる。

さらに、本発明の組成物には、着色剤、香味矯臭剤等を本発明の効果を損なわない範囲で添加し

圧縮成形する方法によっても所望の組成物を得ることができる。

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1

成 分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	2.0
塩化マグネシウム	2.0
ヒドロキシプロピルセルロース	96.0

成分全量の30重量倍のエタノールに塩化マグネシウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを分散、溶解し、これにミノサイクリン塩酸塩を添加し、均一に混合した後、常法により厚さ0.12mmのフィルム状組成物を得る。

実施例2

成 分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	2.0
塩化マグネシウム	2.0

ポリビニルピロリドン 96.0

成分全量の15重量倍のエタノールを用い、実施例1と同様にして厚さ0.20mmのフィルム状組成物を得る。

実施例3

成分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	2.0
塩化マグネシウム	2.0
グリセリン	10.0
ポリビニルピロリドン	86.0

成分全量の5重量倍のエタノールを用い、実施例1と同様にして厚さ0.40mmのフィルム状組成物を得る。

実施例4

成分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	1.0
酢酸マグネシウム	1.0
ポリビニルピロリドン	98.0

成分全量の15重量倍の塩化メチレン-エタノール(1:4)混液を用い、実施例1と同様にして

フィルム状組成物を調製し、調製直後と40℃で1ヶ月保存後のそれら抗生物質の力価を日本抗生物質基準解説(1982年版)に準じて測定し、配合当初の力価に対する力価残存率(%)を算出した。結果を第1表に示す。

厚さ0.02mmのフィルム状組成物を得る。

実施例5

成分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	2.0
硫酸マグネシウム	5.0
ポリビニルピロリドン	93.0

成分全量の20重量倍の塩化メチレン-エタノール(1:5)混液を用い、実施例1と同様にして厚さ0.15mmのフィルム状組成物を得る。

実施例6

成分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	0.5
塩化マグネシウム	0.5
プルラン	99.0

成分全量の20重量倍の30%エタノール溶液を用い、実施例1と同様にして厚さ0.32mmのフィルム状組成物を得る。

ミノサイクリンの安定化試験

以下の第1表に示す処方の種々のミノサイクリン塩酸塩およびテトラサイクリン塩酸塩配合フィ

組成物番号	配合率(%) / 残存率												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ミノサイクリン塩酸塩	2	2	2	2	2	2	0.5	0.1	2	0.1	5	-	-
テトラサイクリン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
塩化マグネシウム	-	2	-	2	2	2	-	-	-	0.5	5	-	2
酢酸マグネシウム	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-
硫酸マグネシウム	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-
塩化カルシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ポリビニルピロリドン	98	96	-	-	-	86	99	99	98	99	90	98	96
ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	98	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-
プルラン	-	-	-	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
調製直後	73	99	60	98	98	98	97	98	59	96	97	43	32
40℃ 1ヶ月後	50	98	47	99	98	95	91	92	30	96	97	20	13

第1表に示すごとく、マグネシウム化合物と水溶性高分子物質の組み合わせはミノサイクリンのみを特異的に安定化する。

特許出願人 サンスター株式会社 ほか1名
代理人 弁理士 青山 森 ほか2名

手続補正書(自 発)

特許庁長 官 殿 昭和62年 7 月 2 日

1. 事件の表示

昭和61年特許願第 122488 号

2. 発明の名称

ミノサイクリンを安定に配合した組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府高槻市朝日町3番1号

名称 サンスター株式会社

(ほか1名)

4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市東区城見2丁目1番61号
ツイン21 MIDタワー内 電話(06)949-1261

氏名 弁理士(6214) 青山 森 (ほか2名)

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

(1)明細書第6頁下から2行、「メタアクリル酸誘導体・・・」の前に下記の文言を挿入する。
「アミノアルキルメタアクリレートコポリマーR
S、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、メタアクリル酸コポリマーLなどの」

(2)同書第12頁下から4行と3行の間に下記の実施例7を挿入する。

「実施例7

成 分	重量%
ミノサイクリン塩酸塩	2.0
塩化マグネシウム	2.0
トリアセチン	15.0
アミノアルキルメタアクリレート コポリマーRS	81.0

成分全量の30重量倍の塩化メチレン-エタノール(1:4)混液を用い実施例1と同様にして厚さ0.20mmのフィルム状組成物を得る。」

(3)同書第14頁の第1表を別紙のとおりに差し替える。

組成物番号	配合率(%) / 残存率													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ミノサイクリン塩酸塩	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
塩化マグネシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
酢酸マグネシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
塩化カルシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリビニルピロリドン	98	96	-	-	-	86	99	99.4	96	99.4	90	98	96	-
ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	98	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
プルラン	-	-	-	-	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.0
グリセリン	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
トリアセチン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15
総量	13	99	60	98	98	98	97	98	59	96	97	43	32	100
40℃ 1ヶ月後	50	98	47	99	98	95	91	92	30	96	97	20	13	99

第1表

以 上

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-289518

(43)Date of publication of application : 16.12.1987

(51)Int.Cl. A61K 31/65
A61K 9/70

(21)Application number : 61-122488 (71)Applicant : SUNSTAR INC
NIPPON REDARI KK
(22)Date of filing : 27.05.1986 (72)Inventor : ASAI NORIYUKI
HASEGAWA KENJI
KITA KAZUYOSHI
IIDA SEIICHI

(54) COMPOSITION CONTAINING STABLY BLENDED MINOCYCLINE

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition, obtained by stably blending a magnesium compound-containing water-soluble high polymer as a base with minocycline which is a tetracycline based antibiotic substance and forming the resultant blend into a film, etc., directly applicable to periodontal affected parts and sustainedly exhibiting effect without side effect.

CONSTITUTION: A filmy or sheetlike composition obtained by blending a water-soluble high polymer with minocycline or a pharmaceutically acceptable salt thereof and magnesium compound. The minocycline blended in the composition may be either one of free form and a pharmaceutically acceptable salt, e.g. hydrochloride, sulfate, etc., in an amount within the range of 0.1W10.0wt% based on the total composition. Magnesium chloride is particularly preferred for the magnesium compound and the amount thereof blended is within the range of up to 20wt% based on the total of the composition and in an amount of 0.1W10 times based of the minocycline. Hydroxypropyl cellulose is particularly preferred for the water-soluble high polymer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]